

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ И ГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Зайнетдинова Л.Ф., Телешева Л.Ф., Коряушкина А.В.,
Квятковская С.В., Мезенцева Е.А., Никушкина К.В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. Наружный генитальный эндометриоз – воспалительное, эстрогензависимое заболевание, которое развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста и характеризуется наличием болевого синдрома и бесплодия. На сегодняшний день эндометриоз является одним из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, однако этиология и патогенез его полностью не ясны. Нарушения системного иммунитета наиболее важны в патогенезе эндометриоза. Данные литературы об особенностях иммунного реагирования при эндометриозе в сочетании с генитальной инфекцией немногочисленны и противоречивы. Цель – изучить особенности системного иммунитета у женщин с наружным генитальным эндометриозом и возбудителями генитальной инфекции.

Было обследовано 159 женщин с наружным генитальным эндометриозом. Исследованы основные субпопуляции лимфоцитов, функциональная активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови, содержание цитокинов в сыворотке крови. Исследование системного иммунитета проводили у женщин с 1-2 и 3-4 стадиями эндометриоза, а также в зависимости от наличия возбудителей генитальной инфекции. Наличие *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma genitalium*, *HSV1*, *2/CMV*, *HPV* в эндометрии, перитонеальной жидкости и эндометриоидных гетеротопиях определяли методом ПЦР. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ статистического анализа IBM SPSS Statistics Version 22.2.

По результатам проведенного исследования установлено, что у женщин с эндометриозом 1-2 стадий наблюдаются признаки системного воспаления с преобладанием Th2-типа иммунного ответа и угнетением клеточного иммунитета. Особенностью при *HPV* было повышение Т-НК-лимфоцитов, снижение IL-2 и функциональной активности нейтрофилов. Наличие *Ureaplasma* spp./*Mycoplasma genitalium* характеризовалось снижением показателей клеточного иммунитета и повышением Т-НК-клеток. Только при *HPV* и *Ureaplasma* spp./*Mycoplasma genitalium* снижался синтез IL-2, IL-6. При 3-4 стадиях наиболее значимые изменения иммунитета установлены в группах женщин с генитальной инфекцией. При *HPV* – высокий уровень IgA, повышение IgM, IL-8. При *Ureaplasma* spp./*Mycoplasma genitalium* – угнетение клеточного иммунитета, высокий уровень IgA, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Таким образом, у женщин с эндометриозом при наличии возбудителей генитальной инфекции выявлены особенности, которые могут способствовать развитию и прогрессированию заболевания.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, системный иммунитет, вирус папилломы человека высокого онкогенного риска, уреаплазменная инфекция

Адрес для переписки:

Коряушкина Анна Владимировна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Тел.: 8 (908) 047-62-67.
Факс: 8 (351) 721-82-44.
E-mail: koryaushkinaanna@yandex.ru

Address for correspondence:

Koryaushkina Anna V.
South Ural State Medical University
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64.
Phone: 8 (908) 047-62-67.
Fax: 8 (351) 721-82-44.
E-mail: koryaushkinaanna@yandex.ru

Образец цитирования:

Л.Ф. Зайнетдинова, Л.Ф. Телешева, А.В. Коряушкина,
С.В. Квятковская, Е.А. Мезенцева, К.В. Никушкина
«Особенности системного иммунитета у женщин
с эндометриозом и генитальной инфекцией»
// Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 5.
С. 895-910. doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-895-910
© Зайнетдинова Л.Ф. и соавт., 2019

For citation:

L.F. Zaynetdinova, L.F. Telesheva, A.V. Koryaushkina,
S.V. Kvyatkovskaya, E.A. Mezentseva, K.V. Nikushkina
“Features of system immunity in women with endometriosis
and genital infection”, Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 5,
pp. 895-910. doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-895-910
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-895-910

FEATURES OF SYSTEM IMMUNITY IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS AND GENITAL INFECTION

Zaynetdinova L.F., Telesheva L.F., Koryaushkina A.V.,
Kvyatkovskaya S.V., Mezentseva E.A., Nikushkina K.V.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. External genital endometriosis is an inflammatory, estrogen-dependent disease that develops predominantly in women of reproductive age and is characterized by the presence of pain syndrome and infertility. Today, endometriosis is one of the most common gynecological diseases in women of reproductive age, however, the etiology and pathogenesis of it are not completely clear. Violations of systemic immunity are most important in the pathogenesis of endometriosis. The literature data on the features of the immune response in endometriosis in combination with genital infection are few and contradictory. Purpose – to study the features of systemic immunity in women with external genital endometriosis and pathogens of genital infection.

A total of 159 women with external genital endometriosis were examined. The main lymphocyte subpopulations, the functional activity of neutrophils and peripheral blood monocytes, and the content of cytokines in the blood serum were studied. A study of systemic immunity was performed in women with 1-2 and 3-4 stages of endometriosis, as well as depending on the presence of pathogens of genital infection. The presence of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma genitalium*, *HSV1*, *2/CMV*, *HPV* in the endometrium, peritoneal fluid, and endometrioid heterotopies was determined. Statistical processing was performed using the IBM SPSS Statistics Version 22.2 statistical analysis software package.

According to the results of the study, it was found that women with endometriosis of stages 1-2 show signs of systemic inflammation with a predominance of the Th2 type of immune response and inhibition of cellular immunity. A particular feature of *HPV* was an increase in T-NK lymphocytes, a decrease in IL-2 and neutrophil functional activity. The presence of *Ureaplasma* spp./*Mycoplasma genitalium* was characterized by a decrease in cellular immunity and an increase in T-NK cells. Only with *HPV* and *Ureaplasma* spp./*Mycoplasma genitalium* decreased synthesis of IL-2, IL-6. With 3-4 stages, the most significant changes in immunity were found in groups of women with genital infection. When *HPV* – a high level of IgA, increased IgM, IL-8. With *Ureaplasma* spp./*Mycoplasma genitalium* – inhibition of cellular immunity, high levels of IgA, reduction of neutrophil phagocytic activity.

Thus, in women with endometriosis in the presence of pathogens of genital infection revealed features that may contribute to the development and progression of the disease.

Keywords: external genital endometriosis, systemic immunity, human papillomavirus of high oncogenic risk, ureaplasma infection

Введение

Эндометриоз – воспалительное, эстрогензависимое заболевание, которое развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста и характеризуется наличием болевого синдрома и бесплодия. В последние десятилетия, эндометриоз рассматривают в качестве новой болезни цивилизации [11]. При наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) наблюдается имплантация и разрастание эндометриальной ткани вне полости матки. Это сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, простагландинов, компонентов комплемента, гидролитических ферментов, усилением процессов ангиогенеза, аномалиями эктопического эндометрия и нарушением функции клеточно-опосредованного иммунитета [20]. На сегодняшний день НГЭ является одним из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний

у женщин репродуктивного возраста, однако этиология и патогенез его полностью не ясны [1, 3, 10, 13, 17, 22, 28]. Было высказано предположение, что внутриматочная инфекция может инициировать развитие эндометриоза путем активации врожденного иммунитета [16]. В научной литературе обсуждается возможное участие вируса папилломы человека при эндометриозе. Oppelt P. и соавт. в очагах эндометриоза находили ВПЧ высокого и среднего канцерогенного риска в 11,3% случаев [23]. По данным Vestergaard A.L. и соавт., ВПЧ был обнаружен в эутопическом эндометрии у 3% женщин с эндометриозом. При этом в эктопическом эндометрии вирусы не выявлялись [29]. В исследовании Heidarpour M. и соавт. у женщин с эндометриозом яичников ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) был идентифицирован в 26% случаев [15].

Нарушения системного и местного иммунитета наиболее важны в патогенезе эндометриоза [12]. Предположительно, недостаточность клеточного иммунитета при НГЭ обусловлена в основном недостаточностью противовирусного иммунитета и приводит к утрате контроля над персистирующими вирусами и их активации [6]. Данные литературы об особенностях иммунного реагирования при эндометриозе в сочетании с генитальной инфекцией немногочисленны и противоречивы. По данным Л.Н. Луд, в 70% случаев клиническому проявлению эндометриоза предшествует генитальная инфекция, при которой снижается содержание в крови IgA и IgG, но не изменяются показатели клеточного иммунитета [7]. По мнению Н.Ю. Сотниковой и соавт., высокое содержание клеток с фенотипом CD16⁺, выявляемое у женщин с эндометриозом, характерно для инфекционных процессов [9]. В экспериментальном исследовании Khan и соавт. установлена более значительная продукция HGF, VEGF, IL-6, TNF α перитонеальными макрофагами, обработанными липополисахаридами у женщин с эндометриозом [18]. При наличии *Mycoplasma genitalium* у женщин с эндометриозом повышается продукция IFN γ и IL-1 β [14].

Наличие ВПЧ вызывает изменения в иммунной системе. А.А. Савченко, В.Б. Цхай и др. установили, что у женщин с папилломавирусной инфекцией снижено содержание CD4⁺ лимфоцитов, NK-клеток, повышено количество $\gamma\delta$ T-лимфоцитов, а также увеличена функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов крови [8]. Активация инфекционными агентами иммунных клеток может усиливать ангиогенез, нейрогенез и лимфоангиогенез, что способствует росту эктопической эндометриальной ткани.

До сегодняшнего времени механизмы первоначального развития и прогрессирования НГЭ окончательно не известны. Остается неясным, имеются ли нарушения иммунитета изначально у женщин с эндометриозом или развиваются при прогрессировании заболевания.

Цель исследования — изучить особенности системного иммунитета у женщин с наружным генитальным эндометриозом и возбудителями генитальной инфекции.

Материалы и методы

За период с 2015 по 2018 г. было обследовано 159 женщин с НГЭ, поступивших в гинекологическое отделение Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России для проведения оперативного лечения. Были изучены данные анамнеза, проведено физикальное обследование, гинекологический осмотр, УЗИ органов малого таза, клинико-лабораторное исследование. Во всех

случаях диагноз был установлен во время лечебно-диагностической лапароскопии, с обязательным гистологическим подтверждением (материал для гистологического исследования — капсулы эндометриоидных кист яичников, инфильтраты, «малые» формы эндометриоза). Лечебно-диагностическую лапароскопию выполняли под эндотрахеальным наркозом с использованием эндовидеохирургического оборудования фирмы Karl Storz (Германия). Во время операции осматривали органы брюшной полости и малого таза, производили забор перитонеальной жидкости для ПЦР диагностики возбудителей генитальной инфекции. Степень тяжести НГЭ определяли по классификации Американского общества по репродуктивной медицине (R-AFS, 1996) [11]. Оперативное лечение проводилось в пролиферативную фазу менструального цикла. Пайпель-биопсию эндометрия для гистологического исследования и ПЦР диагностики проводили во время лапароскопии.

Забор периферической крови для исследования показателей системного иммунитета производили утром в день операции.

Основные субпопуляции лимфоцитов определяли методом проточной цитофлуориметрии (проточный цитометр FC-500, производитель Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител к поверхностным дифференцировочным антигенам (Beckman Coulter, США).

Функциональную активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови изучали по способности клеток к захвату частиц полистерольного латекса по методу И.С. Фрейдлин (1986).

Исследование внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов осуществляли с использованием НСТ-теста в модификации А.Н. Маянского и М.Е. Виксмана (1979). Параллельно с помощью НСТ-теста определяли способность нейтрофилов и моноцитов крови отвечать повышением метаболической активности на стимуляцию частицами латекса.

Лизосомальную активность фагоцитов определяли по числу лизосом и интенсивности люминисценции лизосом в цитоплазме клеток, окрашенных акридиновым оранжевым.

Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли с использованием наборов «Цитокин-Стимул-Бест», с помощью автоматического ИФА-анализатора PersonalLab (ADALTIS, Италия). Исследование системного иммунитета проводили у женщин с начальными стадиями и с распространенным инфильтративным НГЭ, а также в зависимости от наличия воз-

будителей генитальной инфекции в эндометрии, перитонеальной жидкости и эндометриоидных гетеротопиях.

Экстракция ДНК из клинического материала осуществлялась с помощью наборов «ДНК-сорб-АМ» и «ДНК-сорб-В» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва) в соответствии с инструкцией производителя. Амплификационная часть исследования проводилась с помощью тест-систем «АмплиСенс® C. trachomatis/Ureaplasma/M. Genitalium – МУЛЬТИПРАЙМ-FL», «АмплиСенс® HSV/CMV – МУЛЬТИПРАЙМ-FL», «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-FL» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва) на детектирующих амплификаторах ДТ-96 (НПФ «ДНК-технология», Россия) и Rotor-Gene-6000 (Corbett Research, Австралия) в режиме реального времени.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ прикладного статистического анализа IBM SPSS Statistics 22.2. Для оценки достоверности полученных значений применяли непараметрические методы статистического анализа с расчетом медианы, минимальной и максимальной величины. Различия показателей определяли с помощью критерия Манна–Уитни и признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Критерии включения в исследование: информированное согласие пациентки, оформленное в письменном виде, наружный генитальный эндометриоз, подтвержденный гистологическим исследованием операционного материала, репродуктивный возраст пациенток (18–45 лет), наличие возбудителей генитальной инфекции.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, беременность, тяжелая соматическая патология в стадии суб- и декомпенсации, онкологические заболевания, наличие инфекционных заболеваний, туберкулез, ВИЧ-инфекция, воспалительные заболевания в стадии обострения.

Результаты

Средний возраст обследованных пациенток в основной группе составил $31,23 \pm 0,42$ года: с 1–2 стадиями – $31,16 \pm 0,6$ год, с 3–4 стадиями – $31,28 \pm 0,59$ года. В группе контроля средний возраст женщин был $30,79 \pm 1,54$ лет. Достоверных отличий между группами не было.

У женщин с 1–2 стадиями НГЭ в исследуемом материале микроорганизмы были выделены в 27 (39,1%) случаях, с 3–4 стадией – в 46 (51,1%) случаях. Данные представлены в таблице 1.

Наиболее часто среди изучаемых микроорганизмов были обнаружены ВПЧ ВКР и уреаплазмы.

Для проведения анализа иммунологических показателей среди пациенток с 1–2 стадиями НГЭ было выделено 3 группы: 1 группа – пациентки с НГЭ, у которых не выделены возбудители генитальной инфекции ($n = 16$), 2 группа – пациентки с НГЭ и ВПЧ ВКР ($n = 13$), 3 группа – пациентки с НГЭ и уреаплазменной инфекцией ($n = 13$); контрольную группу составили здоровые женщины репродуктивного возраста – 4 группа ($n = 14$).

Во всех исследуемых группах уровень лейкоцитов периферической крови достоверно не отличался. При сравнении с контрольной группой у пациенток 1 группы показатели клеточного иммунитета характеризовались снижением абсолютного количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$) и Т-лимфоцитов ранней активации ($CD3^+CD25^+$). Во 2 группе наблюдалось повышение относительного количества Т-NK-лимфоцитов ($CD3^+CD16^+CD56^+$). В 3 группе выявлено повышение абсолютного ($p = 0,026$) и относительного ($p = 0,006$) количества Т-NK-лимфоцитов ($CD3^+CD16^+CD56^+$).

Сравнительный анализ результатов исследования у пациенток 2, 3 групп с результатами в 1 группе показал при ВПЧ ВКР повышение относительного количества Т-NK-лимфоцитов ($CD3^+CD16^+CD56^+$), а при уреаплазменной инфекции – повышение относительного количества лимфоцитов, абсолютного количества Т-лимфоцитов ранней активации ($CD3^+CD25^+$) (табл. 2).

При изучении гуморального иммунитета у женщин с 1–2 стадиями НГЭ в сравнении с группой контроля выявлено повышение IgA во всех группах (1 группа – $p = 0,022$, 2 группа – $p < 0,001$, 3 группа – $p = 0,027$).

Сравнительный анализ результатов исследования между пациентками с НГЭ отличий не выявил (табл. 2).

Функциональное состояние нейтрофилов сыворотки крови изменялось при наличии ВПЧ ВКР в сравнении с контрольной группой: наблюдалось снижение лизосомальной активности нейтрофилов.

Сравнительный анализ результатов исследования между группами пациенток с 1–2 стадиями НГЭ отличий не показал (табл. 2).

При оценке цитокинового статуса пациенток с 1–2 стадиями НГЭ по сравнению с контролем в 1 группе выявлено повышение уровня IL-4, TNF α и IFN γ , во 2-й группе – снижение IL-2, IL-6 и повышение IL-4, TNF α , IFN γ , в 3 группе – снижение IL-2 и повышение TNF α .

Сравнительный анализ результатов исследования между пациентками с 1–2 стадиями НГЭ выявил значительно более низкий уровень IL-6

в сыворотке крови при наличии ВПЧ ВКР при сравнении с результатами в 1 группе (табл. 2).

Для анализа иммунологических показателей у пациенток с распространенным эндометриозом (3-4 стадии) также были сформированы группы: 1а группа — пациентки с 3-4 стадиями НГЭ, у которых не выделены возбудители генитальной инфекции (n = 25), 2а группа — пациентки с 3-4 стадиями НГЭ и ВПЧ ВКР (n = 22), 3а группа — пациентки с 3-4 стадиями НГЭ и уреамикоплазменной инфекцией (n = 27).

У пациенток 1а группы при сравнении с контрольной группой состояние клеточного иммунитета достоверно не изменялось. У пациенток 2а группы выявлено снижение относительного количества лимфоцитов, повышение Т-НК-лимфоцитов (CD3⁺CD16⁺CD56⁺). Данные представлены в таблице 3.

У пациенток 3а группы было снижено абсолютное и относительное количество лимфоцитов, абсолютное количество Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺), Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) и Т-цитотоксических (CD3⁺CD8⁺) (табл. 3).

Функциональная активность нейтрофилов периферической крови у пациенток с 3-4 стадиями НГЭ в сравнении с контролем не отличалась.

При межгрупповом анализе результатов у женщин с 3-4 стадиями НГЭ установлено в 3а группе при сравнении с 1а группой повышение НСТ спонтанной и индуцированной интенсивности нейтрофилов, а также снижение фагоцитарной активности и фагоцитарного числа нейтрофилов периферической крови (табл. 3).

При оценке гуморального иммунитета по сравнению с контролем в 1а группе достоверных отличий не обнаружено. Во 2а и 3а группах наблюдалось повышение IgA.

При сравнительном анализе групп пациенток с 3-4 стадиями НГЭ установлено повышение

IgM и снижение C5-компонента комплемента у пациенток с ВПЧ ВКР в сравнении с результатами в 1а группе (табл. 3).

Уровень изучаемых цитокинов в сыворотке крови у женщин с 3-4 стадиями НГЭ изменялся. При сравнении с контролем в 1а группе установлено снижение IL-2, IFN α и повышение IL-4, IL-6, TNF α , IFN γ . Во 2а группе наблюдалось повышение IL-4, IL-8, IL-10, TNF α , IFN γ . В 3а группе наблюдалось снижение IL-2, повышение IL-4, IL-6, TNF α , IFN γ . При сравнении результатов среди пациенток с 3-4 стадиями НГЭ выявлено более значительное снижение IL-6 и повышение IL-8, TNF α , IFN γ во 2а группе в сравнении с 1а группой, а в 3а группе — более низкий уровень IL-6 и более высокий IL-8 в сравнении с 1а группой (табл. 3).

Обсуждение

Наиболее важными в патогенезе эндометриоза являются нарушения гормонального и иммунного гомеостаза [12]. Известно, что НГЭ развивается на фоне Т-клеточного иммунодефицита при одновременной активации В-лимфоцитарной системы и снижении функции НК-клеток [26]. Состояние системного иммунитета у женщин с 1-2 стадиями НГЭ, у которых мы не выявили возбудителей генитальной инфекции, характеризовалось недостаточностью клеточного звена за счет снижения абсолютного количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов ранней активации. Полученные результаты подтверждают данные литературы [2, 19, 26]. Особенностью клеточного иммунитета при наличии у женщин с 1-2 стадиями НГЭ ВПЧ ВКР было перераспределение лимфоцитов с повышением относительного количества Т-НК-клеток, участвующих в реализации противовирусного и противоопухолевого иммунитета. На фоне уреамикоплаз-

ТАБЛИЦА 1. ВОЗБУДИТЕЛИ ГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЯВЛЕННЫЕ ПРИ ПЦР-ДИАГНОСТИКЕ ИЗ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПОКАЛИЗАЦИЙ

TABLE 1. CAUSATIVE AGENTS OF GENITAL INFECTION IDENTIFIED BY PCR DIAGNOSIS OF THE EXAMINED SITES

Возбудители генитальной инфекции Causative agents of genital infection	1-2 стадии НГЭ 1-2 stages of endometriosis n = 69	3-4 стадии НГЭ 3-4 stages of endometriosis n = 90
	n (%)	n (%)
Возбудители генитальной инфекции обнаружены (всего) Causative agents of genital infection detected	27,0 (39,1%)	46,0 (51,1%)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	—	2,0 (2,2%)
<i>Ureaplasma/Mycoplasma</i> spp.	16,0 (23,2%)	27,0 (30,0%)
HPV ВКР	13,0 (18,8%)	22,0 (24,4%)
HSV-1, 2	3,0 (4,3%)	3,0 (3,3%)
CMV	11,0 (15,9%)	13,0 (14,4%)

ТАБЛИЦА 2. СИСТЕМНЫЙ ИММУНИТЕТ У ЖЕНЩИН С 1-2 СТАДИЯМИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. SYSTEMIC IMMUNITY IN WOMEN WITH 1-2 STAGES OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели периферической крови Peripheral blood indicators	1 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза, у которых возбудители генитальной инфекции не выделены 1 group Patients with 1-2 stages of endometriosis, in which the causative agents of genital infection are not isolated n = 16	2 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и ВПЧ ВКР 2 group Patients with stage 1-2 endometriosis and HPV n = 13	3 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и <i>Ureaplasma spp./Mycoplasma genitalium</i> 3 group Patients with 1-2 stages of endometriosis and <i>Ureaplasma spp./Mycoplasma genitalium</i> n = 13	4 группа Контрольная группа здоровых женщин 4 group Control group of healthy women n = 11
Количество лейкоцитов, × 10 ⁹ /л Number of leukocytes, × 10 ⁹ /l	6,2 (4,90-7,75)	7,2 (6,3-9,0)	7,4 (6,65-15,60)	6,8 (6,0-10,1)
Количество лимфоцитов, × 10 ⁹ /л Number of lymphocytes, × 10 ⁹ /l	1,9* (1,325-2,575) p ^{1/к} = 0,020	2,5 (1,95-3,45)	2,7 (2,3-3,2)	2,7* (2,2-3,6) p ^{1/к} = 0,020
Количество лимфоцитов, % Number of lymphocytes, %	27,9 (20,80-37,65)	36,5 (22,000-47,150)	36,2* (22,40-46,95) p ^{3/к} = 0,012	40,5* (33,0-46,8) p ^{3/к} = 0,012
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	1543* (1174,75-2120,00) p ^{1/к} = 0,044	1735 (1553-2401)	1869,5 (1636,5-2145,0)	2204* (1655-2637) p ^{1/к} = 0,044
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	76,505 (69,3950-80,4125)	75,6 (68,3-80,6)	70,1 (61,35-77,75)	73,8 (72,30-81,25)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	834,5 (592,00-1324,75)	1027 (863,5-1309,0)	939 (785,0-1293,5)	1051 (954-1721)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	43,49 (35,51-50,74)	43,7 (39,46-50,95)	39,6*** (31,500-43,495) p ^{1-2/3-4} = 0,023	41,43 (39,25-47,87)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	529,1 (327,25-731,25)	550 (450-740)	665 (489,0-754,5)	788 (574-957)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	23,95 (19,300-32,325)	23 (17,1-27,3)	21,7 (18,850-27,225)	25,6 (21,92-32,18)
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	173,5 (89,00-258,25)	242 (201-329)	197 (156-291)	202 (146-297)
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	7,595 (6,38-6,68)	8,7 (7,05-12,15)	7 (6,785-8,800)	7,65 (7,05-9,17)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,75 (1,28-2,20)	1,8 (1,58-2,90)	1,6 (1,250-2,275)	1,79 (1,51-2,18)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	74,5 (44,00-159,25)	163 (63,5-230,5)	179* *** (120,5-244,0) p ^{3/к} = 0,026 p ^{1-2/3-4} = 0,005	75* (41-104) p ^{3/к} = 0,026

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continued)

Показатели периферической крови Peripheral blood indicators	1 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза, у которых возбудители генитальной инфекции не выделены 1 group Patients with 1-2 stages of endometriosis, in which the causative agents of genital infection are not isolated n = 16	2 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и ВПЧ ВКР 2 group Patients with stage 1-2 endometriosis and HPV n = 13	3 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и <i>Ureaplasma</i> spp./ <i>Mycoplasma</i> <i>genitalium</i> 3 group Patients with 1-2 stages of endometriosis and <i>Ureaplasma</i> spp./ <i>Mycoplasma</i> <i>genitalium</i> n = 13	4 группа Контрольная группа здоровых женщин 4 group Control group of healthy women n = 11
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	3,175** (2,025-5,093) p ^{1/2} = 0,038	5,78*** (3,35-7,45) p ^{2/к} = 0,006 p ^{1/2} = 0,038	5,64* (3,375-9,250) p ^{3/к} = 0,006 p ^{1-2/3-4} = 0,006	2,45* (0,96-4,60) p ^{2/к} = 0,006 p ^{3/к} = 0,006
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	149 (106,25-304,25)	198 (88-695)	430 (126-749)	333 (111-402)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	8,195 (6,145-13,535)	8,6 (3,950-20,755)	16,3 (6,09-22,60)	10,89 (3,01-15,80)
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	27,5*** (12,25-78,50) p ^{1/к} = 0,030 p ^{1/3} = 0,026	57,5 (30,5-87,5)	64** (30-122) p ^{1/3} = 0,026	49,5* (43,00-161,75) p ^{1/к} = 0,030
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	1,535 (0,750-3,458)	1,95 (1,5-3,8)	3,16 (1,070-5,585)	2,19 (1,575-5,240)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	24 (10,00-48,25)	30,5 (18,0-64,5)	41 (20,5-94,5)	37,5 (20,00-81,75)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	1,09 (0,625-1,690)	1,5 (0,845-1,880)	1,4 (1,0-2,9)	1,385 (0,8325-2,6675)
ЦИК, у. е. Circulating immune complexes, c. u.	77,5 (70,5-106,5)	90 (74-117)	96 (77,75-131,00)	126 (48,75-170,75)
IgA, г/л g/l	1,99* (1,63-4,15) p ^{1/к} = 0,022	2,78* (2,19-3,46) p ^{2/к} < 0,001	3,41* (1,50-4,98) p ^{3/к} = 0,027	1,43* (1,23-1,95) p ^{1/к} = 0,022 p ^{2/к} < 0,001 p ^{3/к} = 0,027
IgM, г/л g/l	1,87 (1,595-2,585)	2,52 (1,68-3,17)	2,04 (1,78-3,67)	1,74 (1,22-2,73)
IgG, г/л g/l	16,7 (14,725-17,880)	11,47 (9,58-16,40)	16,82 (15,61-17,40)	12,59 (8,99-18,47)
С3-компонент комплемента, г/л C3 complement component, g/l	0,845 (0,73-0,96)	0,775 (0,64-0,97)	0,83 (0,74-0,96)	0,845 (0,76-0,96)
С5-компонент комплемента, г/л C5 complement component, g/l	0,101 (0,0810-0,1165)	0,081 (0,070-0,102)	0,091 (0,081-0,131)	0,085 (0,073-0,098)

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continued)

Показатели периферической крови Peripheral blood indicators	1 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза, у которых возбудители генитальной инфекции не выделены 1 group Patients with 1-2 stages of endometriosis, in which the causative agents of genital infection are not isolated n = 16	2 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и ВПЧ ВКР 2 group Patients with stage 1-2 endometriosis and HPV n = 13	3 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и <i>Ureaplasma</i> spp./ <i>Mycoplasma</i> <i>genitalium</i> 3 group Patients with 1-2 stages of endometriosis and <i>Ureaplasma</i> spp./ <i>Mycoplasma</i> <i>genitalium</i> n = 13	4 группа Контрольная группа здоровых женщин 4 group Control group of healthy women n = 11
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{l}$	5,25 (2,65-6,75)	4,33 (3,50-6,95)	5,15 (4,35-7,18)	5,45 (4,025-6,450)
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	79,5** (75,75-81,00) $p^{1/3} = 0,030$	71,5 (64,25-75,25)	74** (61,75-77,75) $p^{1/3} = 0,030$	77,5 (69,25-79,50)
Лизосомальная активность нейтрофилов, у. е. Lysosomal activity of neutrophils, c. u.	280 (212-359)	263* (143,50-313,25) $p^{2/\kappa} = 0,043$	280 (256-305)	334,5* (217,25-411,50) $p^{2/\kappa} = 0,043$
НВТ-тест спонтанный, % NST test spontaneous, %	20,5 (14-47)	19,5 (13,5-30,0)	22 (13,5-26,0)	25 (17,0-39,5)
НВТ-тест спонтанный, у. е. NST test spontaneous, c. u.	0,28 (0,18-0,85)	0,31 (0,225-0,510)	0,38 (0,18-0,54)	0,44 (0,21-0,83)
НВТ-тест индуцированный, % NST test induced, %	28 (24-44)	26 (11,5-35,0)	28 (10,5-42,0)	26 (22-49)
НВТ-тест индуцированный, у. е. NST-test induced, c. u.	0,44 (0,365-0,735)	0,42 (0,140-0,655)	0,45 (0,14-0,63)	0,4 (0,335-0,855)
Фагоцитарная активность нейтрофилов, % Phagocytic activity of neutrophils, %	40 (32,5-48,5)	47 (38-57)	47 (34,5-56,0)	39 (23,5-58,5)
Фагоцитарное число, у. е. Phagocytic number, c. u.	3,1 (2,20-3,38)	3,4 (2,18-4,30)	2,32 (1,8-4,1)	2,9 (2,65-4,40)
Интенсивность фагоцитоза, у. е. Intensity of phagocytosis, c. u.	1,25 (0,80-1,71)	1,65 (0,84-2,58)	0,9 (0,63-2,23)	1,29 (0,655-2,520)
IL-2, пг/мл pg/ml	11,48 (11,01-12,81) $p^{1-2/3-4} = 0,029$	11,2* (7,87-11,61) $p^{2/\kappa} = 0,007$	10,94* (5,60-12,25) $p^{3/\kappa} = 0,031$	12,01* (11,47-13,09) $p^{2/\kappa} = 0,007$ $p^{3/\kappa} = 0,031$

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Показатели периферической крови Peripheral blood indicators	1 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза, у которых возбудители генитальной инфекции не выделены 1 group Patients with 1-2 stages of endometriosis, in which the causative agents of genital infection are not isolated n = 16	2 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и ВПЧ ВКР 2 group Patients with stage 1-2 endometriosis and HPV n = 13	3 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и <i>Ureaplasma</i> spp./ <i>Mycoplasma</i> <i>genitalium</i> 3 group Patients with 1-2 stages of endometriosis and <i>Ureaplasma</i> spp./ <i>Mycoplasma</i> <i>genitalium</i> n = 13	4 группа Контрольная группа здоровых женщин 4 group Control group of healthy women n = 11
IL-4, пг/мл pg/ml	3,72* (3,53-4,10) $p^{1/k} = 0,006$	3,69* (3,43-3,94) $p^{2/k} = 0,017$	3,88 (3,10-4,24)	3,33* (3,28-3,41) $p^{1/k} = 0,006$ $p^{2/k} = 0,017$
IL-6, пг/мл pg/ml	5,41** (4,36-69,40) $p^{1/2} = 0,016$	3,55*** (2,66-3,63) $p^{2/k} = 0,003$ $p^{1/2} = 0,016$	5,13*** (1,49-53,00) $p^{1-2/3-4} = 0,027$	4,77* (4,41-18,97) $p^{2/k} = 0,003$
IL-8, пг/мл pg/ml	72,02 (29,99-344,58)	88,46 (45,03-410,62)	226,1*** (1,94-272,90) $p^{1-2/3-4} = 0,005$	81,54 (34,90-114,63)
IL-10, пг/мл pg/ml	8 (3,00-25,72)	4,34 (3,69-4,56)	3,48 (2,28-36,75)	3,48 (2,88-8,95)
IL-12, пг/мл pg/ml	2,81 (1,99-3,07)	2,5 (2,37-2,76)	2,68 (2,49-3,21)	2,5 (2,34-3,13)
TNF α , пг/мл pg/ml	2,47*** (2,32-3,17) $p^{1/k} = 0,017$ $p^{1-2/3-4} = 0,008$	2,68* (2,39-3,31) $p^{2/k} = 0,017$	2,96* (2,33-3,10) $p^{3/k} = 0,003$	2,18* (1,90-2,38) $p^{1/k} = 0,017$ $p^{2/k} = 0,017$ $p^{3/k} = 0,003$
IFN α , пг/мл pg/ml	16,96 (14,64-18,48)	16,07 (15,71-18,04)	12,86 (11,16-16,96)	16,25 (15,71-17,86)
IFN γ , пг/мл pg/ml	6,48* (5,28-26,02) $p^{1/k} = 0,017$	8,87*** (6,13-9,01) $p^{2/k} = 0,017$ $p^{1-2/3-4} = 0,038$	9,58 (1,97-121,27)	5,49* (4,29-5,70) $p^{1/k} = 0,017$ $p^{2/k} = 0,017$

Примечание. * p – сравнение между группами с перитонеальным эндометриозом и контрольной группой; ** p – сравнение между группой без генитальной инфекции и группами с инфекцией; *** p – сравнение между 1-2 и 3-4 стадиями наружного генитального эндометриоза.

Note. *, p, comparison between groups with peritoneal endometriosis and the control group; **, p, comparison between a group without genital infection and groups with infection; ***, p, comparison between 1-2 and 3-4 stages of external genital endometriosis.

менной инфекции снижалось относительное количество лимфоцитов и, как при ВПЧ ВКР, наблюдалось увеличение Т-НК-клеток.

Ранее проведенными исследованиями Е.В. Еньковой, К.Х. Стрыгиной установлено, что содержание нейтрофилов в периферической крови не изменяется у пациенток с эндометри-

озом, но нарушается фагоцитарная способность нейтрофилов [4]. В нашем исследовании не установлено изменения количества и функциональной активности нейтрофилов сыворотки крови у женщин с 1-2 стадиями НГЭ при отсутствии возбудителей генитальной инфекции. Однако при наличии ВПЧ ВКР наблюдалось снижение

ТАБЛИЦА 3. СИСТЕМНЫЙ ИММУНИТЕТ У ЖЕНЩИН С 3-4 СТАДИЯМИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 3. SYSTEMIC IMMUNITY IN WOMEN WITH 3-4 STAGES OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели периферической крови Peripheral blood indicators	1 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза, у которых возбудители генитальной инфекции не выделены 1 group Patients with 1-2 stages of endometriosis, in which the causative agents of genital infection are not isolated n = 25	2 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и ВПЧ ВКР 2 group Patients with 1-2 stages of endometriosis and HPV n = 22	3 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и <i>Ureaplasma spp./</i> <i>Mycoplasma</i> <i>genitalium</i> 3 group Patients with 1-2 stages of endometriosis and <i>Ureaplasma spp./</i> <i>Mycoplasma</i> <i>genitalium</i> n = 27	4 группа Контрольная группа здоровых женщин 4 group Control group of healthy women n = 11
Количество лейкоцитов, × 10 ⁹ /л Number of leukocytes, × 10 ⁹ /l	8,8 (5,95-9,85)	9,15 (6,55-12,85)	6,9 (6,2-10,4)	6,8 (6,0-10,1)
Количество лимфоцитов × 10 ⁹ /л Number of lymphocytes, × 10 ⁹ /l	2,2 (1,65-3,40)	2,8* (1,550-3,465) p ^{2a/k} = 0,005	2,15* (1,500-2,625) p ^{3a/k} = 0,021	2,7* (2,2-3,6) p ^{2a/k} = 0,005 p ^{3a/k} = 0,021
Количество лимфоцитов, % Number of lymphocytes, %	34,7 (27,9-40,8)	30,5* (21,600-36,775) p ^{2a/k} = 0,005	31* (22,0-37,8) p ^{3a/k} = 0,009	40,5* (31,4-46,8) p ^{2a/k} = 0,005 p ^{3a/k} = 0,009
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	1513 (1260-2427)	1672 (1067,0-2479,5)	1512,5* (1255,50-1911,75) p ^{3a/k} = 0,014	2204* (1655-2637) p ^{3a/k} = 0,014
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	73,1 (69,55-76,05)	75,6 (68,600-78,115)	75,45 (71,8725-79,6250)	73,8 (72,30-81,25)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	980 (702-1329)	751 (652,0-1272,5)	830* (707,50-1080,75) p ^{3a/k} = 0,017	1051* (954-1721) p ^{3a/k} = 0,017
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	43,53 (35,75-48,75)	38,9 (36,400-44,625)	42,2*** (40,05-49,98) p ^{1-2/3-4} = 0,023	41,43 (39,25-47,87)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	525 (348,0-821,5)	554 (378-828)	543,5* (385,75-662,75) p ^{3a/k} = 0,021	788* (574-957) p ^{3a/k} = 0,021
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	22,51** (19,37-30,45) p ^{1a/3a} = 0,022	25 (21,5-30,9)	24,9** (21,2375-29,3000) p ^{1a/3a} = 0,022	25,6 (21,92-32,18)
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	223 (159-282)	167 (123,00-256,25)	151,5 (114-227)	202 (146-297)
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	10,1 (7,7-11,9)	8,715 (6,500-11,625)	8,46 (5,3850-11,2675)	7,65 (7,05-9,17)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,86 (1,30-2,56)	1,6 (1,205-1,910)	1,685 (0,8-3,4)	1,79 (1,51-2,18)

Таблица 3 (продолжение)
Table 3 (continued)

Показатели периферической крови Peripheral blood indicators	1 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза, у которых возбудители генитальной инфекции не выделены 1 group Patients with 1-2 stages of endometriosis, in which the causative agents of genital infection are not isolated n = 25	2 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и ВПЧ ВКР 2 group Patients with 1-2 stages of endometriosis and HPV n = 22	3 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и <i>Ureaplasma spp./</i> <i>Mycoplasma</i> <i>genitalium</i> 3 group Patients with 1-2 stages of endometriosis and <i>Ureaplasma spp./</i> <i>Mycoplasma</i> <i>genitalium</i> n = 27	4 группа Контрольная группа здоровых женщин 4 group Control group of healthy women n = 11
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	76 (26,5-209,0)	113* (63-229) p ^{2a/k} = 0,022	58,5*** (37,75-100,50) p ^{1-2/3-4} = 0,005	75* (41-104) p ^{2a/k} = 0,022
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	3,5 (1,89-9,58)	4,5 (2,895-11,350)	2,4*** (1,9675-4,8125) p ^{1-2/3-4} = 0,006	2,45 (0,96-4,60)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	221 (131-359)	233 (134,00-275,75)	184,5 (98,50-244,25)	333 (111-402)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	8,9 (6,95-12,40)	9,3 (7,045-12,565)	9,05 (5,8075-11,8500)	10,89 (3,01-15,80)
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	36 (20-87)	55 (33,25-141,50)	57 (36-96)	49,5 (43,00-161,75)
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,3 (1,1-3,3)	3,42 (2,1900-5,0825)	3,17 (1,68-4,50)	2,19 (1,575-5,240)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , × 10 ⁹ /л × 10 ⁹ /l	20,5 (16,0-42,5)	40,5 (19,25-59,50)	39 (23-56)	37,5 (20,00-81,75)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	1,3 (0,6-1,9)	1,85 (0,8875-3,0250)	1,73 (1,1-2,8)	1,385 (0,8325-2,6675)
ЦИК, у. е. Circulating immune complexes, с. u.	74 (52-82)	91 (71-120)	71,5 (50,5-113,5)	126 (48,75-170,75)
IgA, г/л g/l	1,8 (0,98-2,44)	2,38* (1,59-3,92) p ^{2a/k} = 0,011	2,64* (1,47-4,27) p ^{3a/k} = 0,004	1,43* (1,23-1,95) p ^{2a/k} = 0,011 p ^{3a/k} = 0,004
IgM, г/л g/l	1,7** (1,31-2,24) p ^{1a/2a} = 0,046	2,9** (1,28-3,70) p ^{1a/2a} = 0,046	2,27 (1,14-3,50)	1,74 (1,22-2,73)
IgG, г/л g/l	15,39 (13,75-16,95)	13,43 (10,50-17,64)	15,84 (11,87-19,54)	12,59 (8,99-18,47)
С3-компонент комплемента, г/л C3 complement component, g/l	0,935 (0,804-0,993)	0,74 (0,90-0,98)	0,855 (0,683-1,019)	0,845 (0,76-0,96)
С5-компонент комплемента, г/л C5 complement component, g/l	0,106** (0,086-0,140) p ^{1a/2a} = 0,016	0,081** (0,069-0,088) p ^{1a/2a} = 0,016	0,099 (0,0800-0,1173)	0,085 (0,073-0,098)

Таблица 3 (продолжение)
Table 3 (continued)

Показатели периферической крови Peripheral blood indicators	1 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза, у которых возбудители генитальной инфекции не выделены 1 group Patients with 1-2 stages of endometriosis, in which the causative agents of genital infection are not isolated n = 25	2 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и ВПЧ ВКР 2 group Patients with 1-2 stages of endometriosis and HPV n = 22	3 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и <i>Ureaplasma spp./</i> <i>Mycoplasma</i> <i>genitalium</i> 3 group Patients with 1-2 stages of endometriosis and <i>Ureaplasma spp./</i> <i>Mycoplasma</i> <i>genitalium</i> n = 27	4 группа Контрольная группа здоровых женщин 4 group Control group of healthy women n = 11
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{l}$	6,5 (5,1-9,7)	7,35 (5,55-9,53)	7,2 (4,8-8,5)	5,45 (4,025-6,450)
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	75 (69-80)	80 (71,50-82,75)	79 (72,5-83,5)	77,5 (69,25-79,50)
Лизосомальная активность нейтрофилов, у. е. Lysosomal activity of neutrophils, c. u.	280 (229-314)	290 (244,5-333,5)	274 (231-303)	334,5 (217,25-411,50)
НВТ-тест спонтанный, % NST test spontaneous, %	20 (18-32)	21 (18-30)	24 (18-34)	25 (17-39,5)
НВТ-тест спонтанный, у. е. NST test spontaneous, c. u.	0,28** (0,23-0,42) $p^{1a/3a} = 0,039$	0,32 (0,26-0,52)	0,4** (0,30-0,59) $p^{1a/3a} = 0,039$	0,44 (0,21-0,83)
НВТ-тест индуцированный, % NST test induced, %	22 (18-32)	26 (20-38)	30 (22-49)	26 (22-49)
НВТ-тест индуцированный, у. е. NST test induced, c. u.	0,36** (0,22-0,46) $p^{1a/3a} = 0,044$	0,4 (0,28-0,68)	0,46** (0,31-0,77) $p^{1a/3a} = 0,044$	0,4 (0,335-0,855)
Фагоцитарная активность нейтрофилов, % Phagocytic activity of neutrophils, %	48** (42-56) $p^{1a/3a} = 0,025$	44 (30,0-50,5)	40** (28-49) $p^{1a/3a} = 0,025$	39 (23,5-58,5)
Фагоцитарное число, у. е. Phagocytic number, c. u.	3,63** (2,5-4,2) $p^{1a/3a} = 0,019$	3,2 (2,75-3,88)	2,8** (2,50-3,25) $p^{1a/3a} = 0,019$	2,9 (2,65-4,40)
Интенсивность фагоцитоза, у. е. Intensity of phagocytosis, c. u.	1,76 (1,16-2,15)	1,27 (0,87-1,90)	1,02 (0,78-1,45)	1,29 (0,655-2,520)
IL-2, пг/мл pg/ml	10,94* *** (10,80-11,08) $p^{1a/k} < 0,001$ $p^{1-2/3-4} = 0,029$	11,87 (10,67-12,28)	11,34* (10,71-11,75) $p^{3a/k} = 0,004$	12,01* (11,4-13,1) $p^{1a/k} < 0,001$ $p^{3a/k} = 0,004$
IL-4, пг/мл pg/ml	3,77* (3,50-4,07) $p^{1a/k} = 0,028$	3,71* (3,40-3,88) $p^{2a/k} = 0,021$	3,72* (3,40-4,71) $p^{3a/k} = 0,014$	3,33 (3,26-3,46) $p^{1a/k} = 0,028$ $p^{2a/k} = 0,021$ $p^{3a/k} = 0,014$

Таблица 3 (окончание)
Table 3 (continued)

Показатели периферической крови Peripheral blood indicators	1 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза, у которых возбудители генитальной инфекции не выделены 1 group Patients with 1-2 stages of endometriosis, in which the causative agents of genital infection are not isolated n = 25	2 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и ВПЧ ВКР 2 group Patients with 1-2 stages of endometriosis and HPV n = 22	3 группа Пациентки с 1-2 стадиями эндометриоза и <i>Ureaplasma spp./</i> <i>Mycoplasma</i> <i>genitalium</i> 3 group Patients with 1-2 stages of endometriosis and <i>Ureaplasma spp./</i> <i>Mycoplasma</i> <i>genitalium</i> n = 27	4 группа Контрольная группа здоровых женщин 4 group Control group of healthy women n = 11
IL-6, пг/мл pg/ml	33,04*** (14,0-55,5) $p^{1a/k} = 0,002$ $p^{1a/2a} = 0,041$ $p^{1a/3a} = 0,027$	6,21** (3,27-55,74) $p^{1a/2a} = 0,041$	7,14* **** (4,20-53,55) $p^{3a/k} = 0,003$ $p^{1a/3a} = 0,027$ $p^{1-2/3-4} = 0,027$	4,76* (4,15-30,18) $p^{1a/k} = 0,002$ $p^{3a/k} = 0,003$
IL-8, пг/мл pg/ml	28,08** (8,25-81,76) $p^{1a/2a} = 0,008$ $p^{1a/3a} = 0,005$	101,66*** (49,80-116,26) $p^{2a/k} = 0,003$ $p^{1a/2a} = 0,008$	101,66*** (59,32-191,93) $p^{1a/3a} = 0,005$ $p^{1-2/3-4} = 0,005$	81,54* (33,65-147,14) $p^{2a/k} = 0,003$
IL-10, пг/мл pg/ml	5,21 (3,45-21,09)	7,25* (4,02-48,83) $p^{2a/k} = 0,031$	4,46 (3,91-9,50)	3,48* (2,82-12,89) $p^{2a/k} = 0,031$
IL-12, пг/мл pg/ml	2,53 (2,19-3,15)	2,71 (2,47-3,24)	2,66 (2,10-2,91)	2,5 (2,32-3,16)
TNF α , пг/мл pg/ml	2,36* **** (2,27-2,09) $p^{1a/k} = 0,014$ $p^{1a/2a} = 0,004$ $p^{1-2/3-4} = 0,008$	3,1*** (2,47-3,24) $p^{2a/k} < 0,001$ $p^{1a/2a} = 0,004$	2,61* (2,32-2,89) $p^{3a/k} = 0,005$	2,18* (1,83-2,57) $p^{1a/k} = 0,014$ $p^{2a/k} < 0,001$ $p^{3a/4a} = 0,005$
IFN α , пг/мл pg/ml	13,93* (12,86-15,71) $p^{1a/k} = 0,020$	14,29 (14,27-16,43)	14,64 (13,75-16,43)	16,25* (14,91-18,04) $p^{1a/k} = 0,020$
IFN γ , пг/мл pg/ml	7,32*** (5,28-10,32) $p^{1a/k} = 0,023$ $p^{1a/2a} = 0,041$	7,74* **** (7,33-17,18) $p^{2a/k} < 0,001$ $p^{1a/2a} = 0,041$ $p^{1-2/3-4} = 0,038$	7,04* (6,48-7,75) $p^{3a/k} = 0,001$	5,49* (3,80-5,77) $p^{1a/k} = 0,023$ $p^{2a/k} < 0,001$ $p^{3a/k} = 0,001$

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

лизосомальной активности нейтрофилов. Полученные данные согласуются с приведенными ранее в научной литературе [8].

Изменения гуморального иммунитета характеризовались повышением во всех группах женщин с 1-2 стадиями НГЭ IgA. Полученные результаты, вероятно, отражают наличие хронического воспалительного процесса слизистых оболочек, при котором повышается синтез секреторного IgA.

В развитии эндометриоза важную роль играет дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. По данным литературы, в периферической крови женщин с эндометриозом повышен синтез фагоцитами провоспалительных цитокинов [21, 24, 25]. По результатам нашего исследования, у женщин с 1-2 стадиями НГЭ во всех группах наблюдалось повышение TNF α , который вызывает и поддерживает воспалительный процесс, стимулируя продукцию

IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ . Кроме этого, при отсутствии инфекционных патогенов, а также при наличии ВПЧ ВКР были повышены IL-4, IFN γ . IL-4 – основной цитокин Th2-иммунного ответа, играет значительную роль в хронизации воспалительного процесса. Однако IFN γ ингибирует пролиферацию Th2-клеток и повышает активность Th1-лимфоцитов, усиливая неспецифическую и специфическую защиту организма [17]. Кроме этого, при ВПЧ ВКР наблюдалось снижение IL-2 и IL-6. У женщин с уреамикоплазменной инфекцией изменения в системе цитокинов при 1-2 стадиях НГЭ не имели отличительных особенностей в сравнении с результатами у женщин 1 и 2 групп; так же как в 1 и 2 группах, повышался TNF α и, как у женщин с ВПЧ ВКР, снижался IL-2.

Таким образом, особенностью системного иммунитета у женщин с 1-2 стадиями НГЭ и ВПЧ ВКР было относительное увеличение Т-НК-лимфоцитов, обладающих противовирусной и противоопухолевой активностью, а также подавление клеточного иммунитета, за счет снижения синтеза IL-2 и IL-6. При наличии уреамикоплазменной инфекции наблюдалось увеличение количества Т-НК-клеток и снижение IL-2.

При инфильтративном НГЭ (3-4 стадии) в группе, где не были обнаружены возбудители генитальной инфекции, не установлено значительных изменений клеточного и гуморального иммунитета. Уровень цитокинов характеризовался преобладанием провоспалительных цитокинов: наблюдался высокий уровень в сыворотке крови IFN γ , TNF α , IL-6, а также противовоспалительного IL-4. Данные цитокины участвуют в регуляции процессов воспаления, апоптоза, активации макрофагов, NK-клеток. Кроме этого, снижался уровень IL-2 и IFN α . Снижение IL-2 было более значительным, чем при 1-2 стадиях, а уровень TNF α , хотя и повышался, но был ниже, чем при 1-2 стадиях. Наши результаты подтверждают исследования других авторов [21, 24].

При распространенном НГЭ (3-4 стадии) и ВПЧ ВКР состояние иммунитета характеризовалось усилением воспалительного ответа за счет повышения Т-НК-лимфоцитов, IgA, IgM, TNF α , IFN γ , IL-8. Однако значения IFN γ были ниже, чем при 1-2 стадиях. Наряду с этим наблюдалось повышение противовоспалительных IL-4 и IL-10 и снижение C5-компонента комплемента и IL-6, что, вероятно, создает условия для персистенции вируса в эпителии. При сравнении с 1-2 стадиями возросло относительное количество

Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) и снизилось относительное и абсолютное количество Т-НК-клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺).

При 3-4 стадиях НГЭ и уреамикоплазменной инфекции установлено наиболее выраженное угнетение клеточного иммунитета: снижение абсолютного и относительного количества лимфоцитов, абсолютного количества CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ клеток, снижение IL-2. Уровень IL-6 и IL-8 в периферической крови был ниже, чем при 1-2 стадиях.

Наблюдалось значительное снижение фагоцитарной активности и повышение НСТ активности нейтрофилов периферической крови.

Заключение

У женщин с НГЭ уже на ранних стадиях (1-2 стадии) наблюдаются признаки системного воспаления с преобладанием Th2-типа иммунного ответа (повышение IgA, IL-4) и угнетением клеточного иммунитета. Особенностью при ВПЧ ВКР было повышение Т-НК-лимфоцитов, снижение IL-2, активирующего Th1-лимфоциты, снижение функциональной активности сыровоточных нейтрофилов. Наличие уреамикоплазменной инфекции также характеризовалось снижением показателей клеточного иммунитета и повышением Т-НК-клеток. Только при наличии возбудителей генитальной инфекции (ВПЧ ВКР, уреамикоплазмы) снижался синтез IL-2, IL-6, вероятно, создавая условия для персистенции микроорганизмов.

При распространенном эндометриозе (3-4 стадии) наиболее значимые изменения иммунитета установлены в группах женщин с генитальной инфекцией, что подтверждается высоким уровнем IgA в сыворотке крови и повышением IgM при ВПЧ ВКР. Это может указывать на активацию персистирующей инфекции. Кроме этого, при ВПЧ ВКР повышался уровень провоспалительного IL-8, усиливающего миграцию лейкоцитов к патологическому очагу; при уреамикоплазменной инфекции наблюдалось еще большее угнетение клеточного иммунитета и снижение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Таким образом, при исследовании системного иммунитета у женщин с НГЭ при наличии возбудителей генитальной инфекции выявлены особенности, которые могут способствовать развитию и прогрессированию заболевания.

Список литературы / References

1. Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза // Проблемы репродукции, 2015. Т. 21, № 2. С. 66-77. [Adamyan L.V., Aznaurova Ya.B. Molecular aspects of the pathogenesis of endometriosis. *Problemy reproduktivnoy = Reproduction Problems*, 2015, Vol. 21, no. 2, pp. 66-77. (In Russ.)]
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. М.: Медицина, 2006. 411 с. [Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriosis]. Moscow: Medicine, 2006. 411 p.

3. Адамян Л.В., Фархат К.Н., Макиян З.Н., Савилова А.М. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы) // Проблемы репродукции, 2015. Т. 21, № 5. С. 8-16. [Adamyan L.V., Farkhat K.N., Makiyan Z.N., Savilova A.M. Molecular and biological characteristics of eutopic and ectopic endometrium (literature review). *Problemy reproduksii = Reproduction Problems*, 2015, Vol. 21, no. 5, pp. 8-16. (In Russ.)]
4. Енькова Е.В., Стрыгина К.Х. Характеристика показателей иммунного гомеостаза пациенток с наружным генитальным эндометриозом // Прикладные информационные аспекты медицины, 2014. Т. 17, № 2. С. 78-86. [Enkova E.V., Strygina K.Kh. Characteristic indicators of immune homeostasis of patients with external genital endometriosis. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny = Applied Information Aspects of Medicine*, 2014, Vol. 17, no. 2, pp. 78-86. (In Russ.)]
5. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология, 2002. Т. 23, № 2. С. 77-79. [Ketlinsky S.A. The role of T-helper types 1 and 2 in the regulation of cellular and humoral immunity. *Immunologiya = Immunology*, 2002, Vol. 23, no. 2, pp. 77-79. (In Russ.)]
6. Лесков В.П., Гаврилова Е.Ф., Пищулин А.А. Изменения иммунной системы при внутреннем эндометриозе // Проблемы репродукции, 1998. № 4. С. 26-30. [Leskov V.P., Gavrilova E.F., Pishchulin A.A. Changes in the immune system with internal endometriosis. *Problemy reproduksii = Reproduction Problems*, 1998, no. 4, pp. 26-30. (In Russ.)]
7. Луд Л.Н. Роль инфекции, передающейся половым путем, в патогенезе эндометриоза гениталий // Охрана материнства и детства, 2002. № 3. С. 37-42. [Lud L.N. The role of sexually transmitted infections in the pathogenesis of genital endometriosis. *Okhrana materinstva i detstva = Protection of Motherhood and Childhood*, 2002, no. 3, pp. 37-42. (In Russ.)]
8. Савченко А.А., Цхай В.Б., Круглова Д.Ю., Борисов А.Г. Иммунологические показатели при моноинфекции вирусом папилломы человека и сочетанной папилломавирусной и урогенитальной инфекции // Инфекция и иммунитет, 2014. Т. 4, № 3. С. 241-248. [Savchenko A.A., Tskhay V.B., Kruglova D.Yu., Borisov A.G. Immunological indicators during mono-infection with human papillomavirus and combined human papillomavirus and urogenital infections. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2014, Vol. 4, no. 3, pp. 241-248. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2014-3-241-248.
9. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Малышкина А.И., Красильникова А.К. Нарушения системных реакций врожденного иммунитета у пациенток с бесплодием и эндометриозом I-II стадии и возможность их коррекции препаратом ликолипид // Иммунология, 2016. Т. 37, № 1. С. 17-21. [Sotnikova N.Yu., Antsiferova Yu.S., Malysheva A.I., Krasilnikova A.K. Disorders of systemic reactions of innate immunity in patients with infertility and endometriosis stage I-II and the possibility of their correction by the drug licopid. *Immunologiya = Immunology*, 2016, Vol. 37, no. 1, pp. 17-21. (In Russ.)]
10. Тихончук Е.Ю., Непша О.С., Адамян Л.В., Кузнецова М.В. Омиксные технологии в исследовании патогенеза эндометриоза (обзор литературы) // Проблемы репродукции, 2016. Т. 22, № 5. С. 110-122. [Tikhonchuk E.Yu., Nepsha O.S., Adamyan L.V., Kuznetsova M.V. Omix technology in the study of the pathogenesis of endometriosis (literature review). *Problemy reproduksii = Reproduction Problems*, 2016, Vol. 22, no. 5, pp. 110-122. (In Russ.)]
11. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2016. 66 с. [Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Federal clinical guidelines for the management of patients]. Moscow, 2016. 66 p.
12. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Беженарь В.Ф., Кветной И.М. Эффективность ингибиторов ароматазы в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, 2014. Т. 1, № 1. С. 36-40. [Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Bezhenar V.F., Kvetnoy I.M. The effectiveness of aromatase inhibitors in the combined treatment of external genital endometriosis. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva = V. Snegirev Archive of Obstetrics and Gynecology*, 2014, Vol. 1, no. 1, pp. 36-40. (In Russ.)]
13. Ahn S.H., Monsanto S.P., Miller C., Singh S.S., Thomas R., Tayade C. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *Biomed Res. Int.*, 2015, Vol. 2015, 795976. doi: 10.1155/2015/795976.
14. Campos G.B., Marques L.M., Rezende I.S., Barbosa M.S., Abrão M.S., Timenetsky J. Mycoplasma genitalium can modulate the local immune response in patients with endometriosis. *Fertil. Steril.*, 2018, Vol. 109, no. 3, pp. 549-560.e4.
15. Heidarpour M., Derakhshan M., Derakhshan-Horeh M., Kheirollahi M., Dashti S. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection in women with ovarian endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2017, Vol. 43, no. 1, pp. 135-139.
16. Kobayashi H., Higashiura Y., Shigetomi H., Kajihara H. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review). *Mol. Med. Rep.*, 2014, Vol. 9, no. 1, pp. 9-15.
17. Kajihara H., Yamada Y., Kanayama S., Furukawa N., Noguchi T., Haruta S., Yoshida S., Sado T., Oi H., Kobayashi H. New insights into the pathophysiology of endometriosis: from chronic inflammation to danger signal. *Gynecol. Endocrinol.*, 2011, Vol. 27, no. 2, pp. 73-79.
18. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K., Fujishita A., Sekine I., Ishimaru T., Masuzaki H. Toll-like receptors in innate immunity: role of bacterial endotoxin and toll-like receptor 4 in endometrium and endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2009, Vol. 68, no. 1, pp. 40-52.

19. Khoufache K., Michaud N., Harir N., Kibangou Bondza P., Akoum A. Anomalis in the inflammatory response in endometriosis and possible consequences: a review. *Minerva Endocrinol.*, 2012, Vol. 37, no. 1, pp. 75-92.
20. Macer M.L., Taylor H.S. Endometriosis and infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 2012, Vol. 39, pp. 535-549.
21. Mălutan A.M., Drugan T., Ciortea R., Bucuri C., Rada M.P., Miha D. Endometriosis-associated changes in serum levels of interferons and chemokines. *Turk. J. Med. Sci.*, 2017, Vol. 47, no. 1, pp. 115-122.
22. Matarese G., de Placido G., Nicas Y., Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease. *Trends Mol. Med.*, 2003, Vol. 9, no. 5, pp. 223-228.
23. Oppelt P., Renner S.P., Strick R., Valletta D., Mehlhorn G., Fasching P.A., Beckmann M.W., Strissel P.L. Correlation of high-risk human papilloma viruses but not of herpes viruses or Chlamydia trachomatis with endometriosis lesions. *Fertil. Steril.*, 2010, Vol. 93, no. 6, pp. 1778-1786.
24. Othman E.R., Hornung D., Hussein M., Abdelaal I.I., Sayed A.A., Fetih A.N., Al-Hendy A. Soluble tumor necrosis factor- α receptors in the serum of endometriosis patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2016, Vol. 200, pp. 1-5.
25. Santulli P., Borghese B., Chouzenoux S., Vaiman D., Borderie D., Streuli I., Goffinet F., de Ziegler D., Weill B., Batteux F., Chapron C. Serum and peritoneal interleukin-33 levels are elevated in deeply infiltrating endometriosis. *Hum. Reprod.*, 2012, Vol. 27, no. 7, pp. 2001-2009.
26. Signorile P. G., Baldi A. Endometriosis: new concepts in the pathogenesis. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2010, Vol. 42, no. 6, pp. 778-780.
27. Sikora J., Mielczarek-Palacz A., Kondera-Anasz Z. Role of natural killer cell activity in the pathogenesis of endometriosis. *Curr. Med. Chem.*, 2011, Vol. 18, no. 2, pp. 200-208.
28. Sourial S., Tempest N., Hapangama D.K. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Reprod. Med.*, 2014, Vol. 2014, 179515. doi: 10.1155/2014/179515.
29. Vestergaard A.L., Knudsen U.B., Munk T., Rosbach H., Bialasiewicz S., Sloots T.P., Martensen P.M., Antonsson A. Low prevalence of DNA viruses in the human endometrium and endometriosis. *Arch. Virol.*, 2010, Vol. 155, no. 5, pp. 695-703.

Авторы:

Зайнетдинова Л.Ф. — д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Телешева Л.Ф. — д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Коряушкина А.В. — врач акушер-гинеколог клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Квятковская С.В. — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, заведующая иммунологической лабораторией клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Мезенцева Е.А. — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, старший научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Никушкина К.В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Zaynetdinova L.F., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Telesheva L.F., PhD, MD (Medicine), Professor, Professor of Department of Microbiology, Virology, Immunology and Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Koryaushkina A.V., Obstetrician-gynecologist, Clinic, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Kvyatkovskaya S.V., PhD (Medicine), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Head, Immunological Laboratory, Clinic, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Mezentseva E.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, Senior Research Associate, Institute of Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Nikushkina K.V., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Institute of Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 15.05.2019
Отправлена на доработку 27.05.2019
Принята к печати 04.06.2019

Received 15.05.2019
Revision received 27.05.2019
Accepted 04.06.2019